



کارآزمایی بالینی

عطیه نیک خواه
دانشجوی دکترای پرستاری

استاد راهنما: دکتر لیلا جویباری
واحد درسی روش تحقیق پیشرفته
دانشگاه علوم پزشکی گلستان

آذر ماه ۱۳۹۵

عنوان	صفحه
تعریف کارآزمایی بالینی	۳
تاریخچه	۶
ویژگی طرح کارآزمایی بالینی	۸
کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی	۹
مراحل اصلی کارآزمایی بالینی	۲۱
روش های نمونه گیری تصادفی	۲۵
تخصیص تصادفی درمان به گروه ها	۳۳
تصمیم گیری در مورد کورسازی	۳۵
پیگیری بیماران	۳۸
ارزیابی پاسخ درمانی و جمع آوری داده ها	۳۹
تجزیه و تحلیل آماری	۴۰
کارآزمایی بالینی مستمر	۴۱
کارآزمایی بالینی پیگیری	۴۲
کارآزمایی بالینی میدانی	۴۳
کارآزمایی بالینی اجتماعی	۴۴
کارآزمایی بالینی عامل خطر	۴۵
چک لیست کانسورت	۴۶
راهنمای اخلاقی کارآزمایی بالینی	۴۸
منابع	۵۷

تعریف کارآزمایی بالینی

کارآزمایی بالینی مطالعات تجربی **کنترل شده ای** هستند برای **مقایسه** تاثیر اقدامات متفاوت در انسانها

کاربرد مهم کارآزمایی‌های بالینی در مطالعه اثرات داروها و شیوه‌های درمانی جدید است.

هنگامی کارآزمایی بالینی برای یک فراورده دارویی بر روی انسان‌ها انجام می‌شود که اطلاعات قانع‌کننده‌ای از کیفیت این فراورده و ایمنی غیربالینی آن جمع‌آوری شده باشد، و تاییدیه مقامات بهداشتی یا کمیته اخلاق پژوهشی در کشوری که این پژوهش در آن انجام می‌شود، کسب شده باشد.

اپیدمیولوژی تجربی (Experimental Epidemiology)

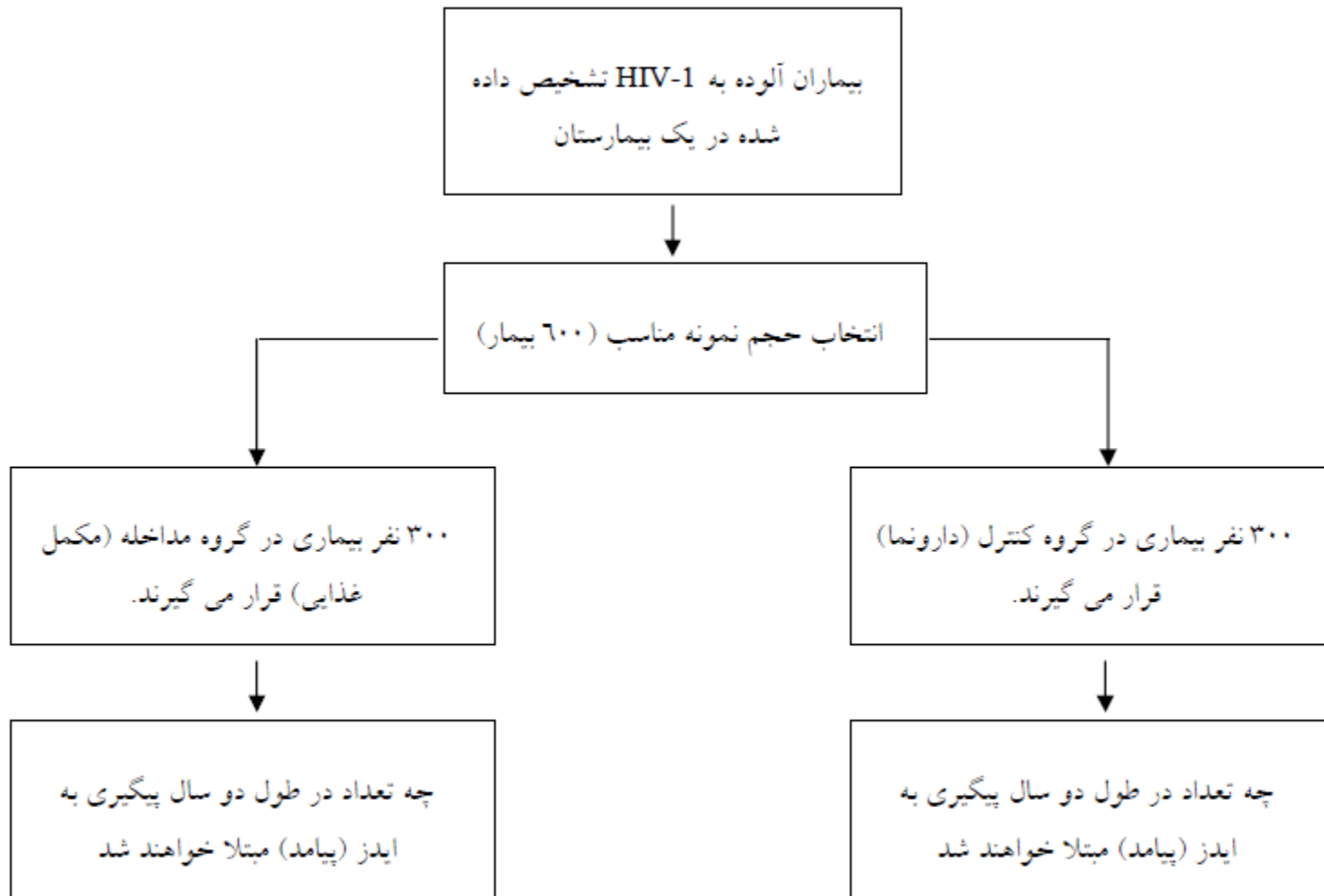
- اسامی مختلف:

مطالعات مداخله ای = تجربی = Experimental = Interventional

- مشابه مطالعه هم گروهی است ولی مداخله به دست پژوهشگر انجام می شود.

پیامد (outcome) $\xrightarrow{\text{در این نوع پژوهش مهم است}}$ مواجهه (exposure)

بررسی تاثیر مکمل غذایی (مداخله) بر روند پیشرفت بیماران آلوده به HIV



تاریخچه

- اولین روش راندوم سازی بیماران به دو گروه آزمون و کنترل توسط James Lind در سال ۱۷۴۷ انجام شد
- در این مطالعه ۱۲ سرباز در ۶ گروه درمان متفاوت جهت کمبود ویتامین سی تصادفی سازی شدند
- در این مطالعه دو سرباز که لیمو و پرتقال دریافت کردند بهبود سریعتری داشتند
- اولین کارآزمایی بالینی پزشکی توسط یک اپیدمیولوژیست انجمن تحقیقات پزشکی انگلستان به نام Bradford Hill انجام شد.
- در این مطالعه وی به بررسی اثربخشی استرپتومایسین در درمان سل پرداخت
- این مقاله در مجله پزشکی انگلستان در سال ۱۹۴۸ چاپ شد

ویژگی یک طرح کارآزمایی بالینی

- داشتن یک فرضیه علمی و مستند
- مطالعات قبلی در مورد اثر بخشی روش مورد نظر
- وضوح راهکارها و روش های انجام کار
- **شروط اصلی: دستکاری، کنترل و تصادفی سازی**
- نمونه های مطالعه در دو گروه از **جمعیت مشابه** گرفته شود
- تمام نمونه های مطالعه شرایط انجام پژوهش را داشته باشند
- استفاده از روش کورسازی جهت جلوگیری از سوگیری
- تعداد نمونه بر اساس اندازه اثر مطالعات دیگر

انواع طرح های کارآزمایی

- کارآزمایی بالینی بدون گروه کنترل
- کارآزمایی بالینی با کنترل
- کارآزمایی بالینی شاهد دار تصادفی
- کارآزمایی بالینی مستمر
- کارآزمایی بالینی پیشگیری
- کارآزمایی میدانی
- کارآزمایی اجتماعی
- کارآزمایی عامل خطر

(RCT)Randomized Controlled Trials

کارآزمایی بالینی شاهد دار تصادفی

در این مطالعه نمونه ها به روش تصادفی به دو گروه آزمون و شاهد تصادفی سازی شده اند. نه اینکه کل نمونه ها از روش تصادفی به دست آیند

- هدف این روش ارزیابی کارایی (efficacy) و اثربخشی (effectiveness) یک مداخله یا داروی جدید و کمک به روشن شدن نقش داروها یا مداخله های جدید در عملکرد بالینی
- Bagheri-Nesami M et al. The effects of aromatherapy with lavender essential oil on fatigue levels in haemodialysis patients: A randomized clinical trial. Complementary therapies in clinical practice. 2016;22:33-7.

بررسی تاثیر آروماتراپی با اسانس اسطوخودوس بر اضطراب و افسردگی بیماران تحت همودیالیز

- در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی تعداد ۷۲ بیمار تحت همودیالیز به صورت تصادفی در دو گروه آزمون و کنترل وارد مطالعه شدند. بیماران گروه کنترل مراقبت های معمول دریافت کردند.
- بیماران گروه آزمون به مدت یک ماه در زمان های دیالیز تحت آروماتراپی با اسانس ۵٪ اسطوخودوس قرار گرفتند.
- در هر دو گروه مطالعه قبل از مطالعه و هفته دوم و چهارم مطالعه پرسشنامه اضطراب و افسردگی بیمارستانی تکمیل شد.

مهمترین انواع طرح کار آزمایی بالینی

طرح مطالعه همزمان موازی **concurrent parallel**

در این حالت، بین دو گروه اتفاقی تخصیص یافته، مقایسه انجام می شود. یک گروه با درمان خاص مواجه شده و گروه دیگر با آن مواجه نشده است. مشارکت کنندگان در مدت پژوهش، در گروههای مورد بررسی و شاهد باقی می مانند.

Hermansen K et al. 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. Diabetes care. 2006;29(6):1269-74.

concurrent parallel طرح مطالعه همزمان موازی

- In this **parallel-group trial**, 475 insulin-naïve people with type 2 diabetes were randomized to addition of twice-daily insulin detemir or NPH insulin in a parallel-group, multicenter trial. Over 24 weeks, insulin doses were titrated toward prebreakfast and predinner plasma glucose targets of ≤ 6.0 mmol/l

طرح های پی در پی successive design

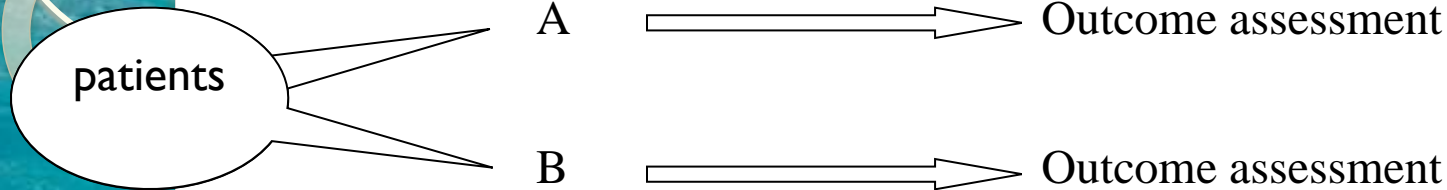
- در این مطالعه هر یک از گروه ها از یک روش درمانی استفاده می کنند
- معروف ترین نوع این روش طرح متقاطع crossover design است
- در این نوع کارآزمایی از بیمار (مورد) به عنوان شاهد هم استفاده می شود. به این ترتیب که هر دو نوع درمان مورد ارزیابی و شاهد را برحسب تصادف دریافت می دارد. بیمار بصورت متقاطع، جزء گروه مورد بررسی و شاهد یا بالعکس قرار می گیرد

Thabit H et al. Home use of closed-loop insulin delivery for overnight glucose control in adults with type 1 diabetes: a 4-week, multicentre, randomised crossover study. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2014;2(9):701-9.

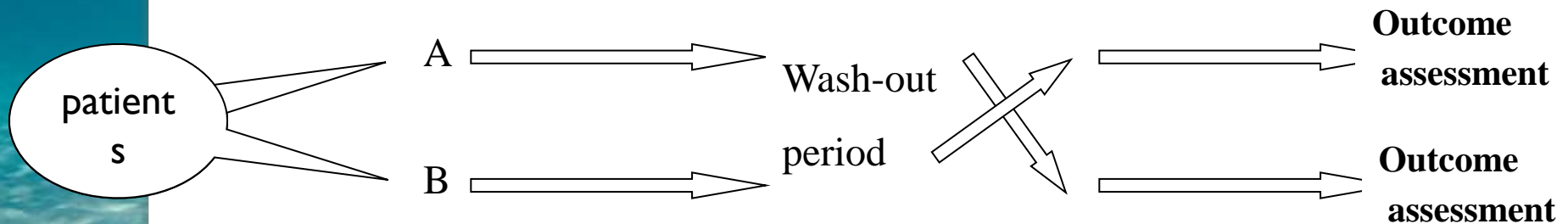
طرح های پی در پی successive design

Patients were randomly assigned to receive 4 weeks of overnight closed-loop insulin delivery (using a model-predictive control algorithm to direct insulin delivery), then 4 weeks of insulin pump therapy (in which participants used real-time display of continuous glucose monitoring independent of their pumps as control), or vice versa.

کارآزمایی بالینی طرح موازی:



کارآزمایی بالینی طرح cross-over:



مزایای طرح متقاطع

- در این طرحها، می توان همه بیماران را مطمئن کرد که در طی دوره بررسی درمان جدید را دریافت خواهند نمود.
- این مطالعات به صورت معمول، اقتصادی تر از هنگامی است که لازم شود همه بیماران تا تکمیل مطالعه وقت صرف کنند.
- این روش در چند مورد مفید نمی باشد:
- اگر داروی مورد نظر بیماری را بهبود بخشد، داروی مورد نظر فقط در دوره معینی از بیماری کارساز باشد و یا اگر بیماری در مدت لازم برای بررسی، دگرگونی های اساسی پیدا نماید.
- این نوع مطالعات را نمی توان برای یک عمل جراحی، یک رژیم دارویی جدید و یا دارویی که باعث بهبود کامل بیماران می شود انجام داد.

مثال

- عنوان: تاثیر ساکاروز خوراکی بر درد ناشی از جای گذاری لوله بینی-معدی در نوزادان نارس: کارآزمایی بالینی طرح متقاطع

- روش اجرا: این کارآزمایی بالینی متقاطع بر روی نوزادان ۳۸ نوزاد با سن حاملگی ۲۸-۳۴ هفته به روش نمونه گیری انجام شد. نمونه ها به طور تصادفی با استفاده از بلوک بندی دوتایی در دو گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. در نوزادان گروه اول جای گذاری لوله بینی-معدی بار اول به روش معمول و بار دوم با دادن ساکاروز خوراکی صورت گرفت و در نوزادان گروه دوم ترتیب جای گذاری لوله بینی-معدی بر عکس گروه اول بود. در هر دو گروه درد نوزاد با فواصل زمانی دو دقیقه قبل، حین و پنج دقیقه بعد از جای گذاری به کمک ابزار نمایه سنجش درد نوزادان نارس اندازه گیری شد

طرح فاکتوریل

- در چنین مطالعاتی محقق دو یا چند متغیر را به صورت همزمان دستکاری می کند
- این روش قوی ترین نوع مطالعات است

Factorial Experiments: Efficient Tools for Evaluation of Intervention Components

factorial experiment طرح فاکتوریل

- In a **factorial experiment** based on the example, the presence versus absence of each component would be manipulated as an independent variable, and therefore corresponds to a factor in the experimental design.
- **The three factors** are designated: *COUN* for personal counseling sessions; *MED* for pharmacological therapy; and *BOOST* for a booster counseling session.
- The levels of *COUN* are 12 counseling sessions or 24 sessions; of *MED*, active medication or placebo; and of *BOOST*, provide a booster session or do not provide. Because there are three factors and each factor has two levels, this example would be a $2 \times 2 \times 2$, or 2^3 , factorial design.

مراحل اصلی کارآزمایی های بالینی

- مشخص نمودن فرضیه مطالعه
- تعریف **eligible criteria** (معیارهای ورود و خروج از مطالعه)
- انتخاب بیماران (در صورت نیاز انتخاب تصادفی)
- تخصیص تصادفی درمان / دارونما یا درمانها به گروهها
- تصمیم گیری در مورد کورسازی **blindness**
- پیگیری بیماران
- ارزیابی پاسخ درمانی و جمع آوری داده ها
- تجزیه و تحلیل نتایج

مراحل اصلی کارآزماییهای بالینی

فرضیه مطالعه می تواند مثبت یا منفی باشد:
داروی X نسبت به دارونما دارای اثر درمانی است.
داروی جدید X اثری معادل درمان استاندارد Y دارد.
equivalency trial

مشخص نمودن فرضیه مطالعه

- تعریف **eligible criteria** (معیارهای ورود و خروج از مطالعه)
- انتخاب بیماران (در صورت نیاز انتخاب تصادفی)
- تخصیص تصادفی درمان / دارونما یا درمانها به گروهها
- تصمیم گیری در مورد کورسازی **blindness**
- پیگیری پاسخ درمانی و جمع آوری داده ها
- These findings suggest that insulin detemir could be successfully added to OGLDs in people with inadequately controlled type 2 diabetes

مراحل اصلی کارآزمایی های بالینی

تعریف **eligible criteria** (معیارهای ورود و خروج از مطالعه)

Inclusion criteria were as follows: be willing to participate in the study, be treated with dialysis three times a week, be of 18 years old and over, be conscious, have the ability to communicate and have a good sense of smell

Exclusion criteria included the use of erythropoietin, iron (oral or IV), or blood transfusion within the previous 30 days; a history of acquired iron overload or hemochromatosis (or a first relative with hemochromatosis); earlier hypersensitivity to parental iron preparations or a history of allergic disorders; active infection, bleeding, malignancy, or hemolytic anemia;

معیارهای ورود و خروج از نظر سن، جنس، شدت بیماری و ... می تواند تعریف گردد
Strict criteria قابلیت تعمیم مطالعه را کاهش خواهد داد.
Inclusive criteria شرایط مخدوش نمودن نتایج مطالعه را فراهم خواهد نمود.

• انتخاب بیماران (در صورت نیاز انتخاب تصادفی)

Participants were randomized to a physical activity or to a health education program, via a secure web-based data management system using a permuted block algorithm (with random block lengths) stratified by field center and gender.

انتخاب بیماران براساس **eligible criteria** تا رسیدن به حجم نمونه مورد نظر ادامه می یابد در صورتیکه با تعداد زیادی از بیماران واجد شرایط روبرو باشیم، از روشهای انتخاب تصادفی برای انتخاب حجم نمونه مورد نظر استفاده خواهد گردید. در این مرحله بیماران توجیه شده و رضایت آگاهانه آنها اخذ خواهد گردید.



روش های نمونه گیری تصادفی

نمونه گیری تصادفی ساده

Simple random sampling

- پایه ای ترین طرح نمونه گیری است
- رایج ترین طرح در مطالعات تجربی است
- اولین کار محقق ایجاد یک چارچوب نمونه گیری است
- اغلب در مواردی که حجم جامعه کوچک باشد استفاده می شود
- در جامعه همگون بسیار موثر است
- اگر بعد از هر بار نمونه گیری به هر فرد شانس مجدد داده شود
نمونه گیری با جایگذاری نامیده می شود

روش های نمونه گیری ساده

• الف- پرتاب سکه (Flip the coin)

- برای ایجاد توالی تصادفی در کارآزمایی های دو گروهی
- یکی از گروه های مطالعه را شیر و گروه دیگر را خط در نظر می گیرند و
- براساس حجم نمونه مورد نظر به همان تعداد، سکه پرتاب می شود و افراد به دو گروه تخصیص تصادفی می یابند
- Geier و همکاران در مطالعه خود از روش پرتاب سکه جهت تولید توالی تصادفی بهره گرفتند

• ب- پرتاب تاس (Roll of a die)

- جهت مطالعات ۲، ۳ و ۶ گروهی مورد استفاده قرار می گیرد
- Wood و همکاران در مطالعه خود با استفاده از پرتاب تاس یک توالی تصادفی ایجاد کردند.

• ج- جدول اعداد تصادفی (Random number table)

- مجموعه انبوهی از اعداد است که بدون الگو و یا نظم مشخصی و به صورت کاملاً تصادفی تولید شده و به صورت جدول در آمده است
- جهت استفاده از جدول اعداد تصادفی ابتدا محقق باید جهت خواندن اعداد جدول را از پیش تعیین نماید (مثلاً بالا، پایین، چپ و یا راست)
- دومین پیش فرض محقق در نظر گرفتن اعداد برای گروه های مختلف است (به طور مثال اعداد زوج برای مداخله A و اعداد فرد برای مداخله B) سپس محقق برروی یکی از اعداد دست می گذارد و در یکی از جهات از پیش تعیین شده حرکت کرده و اعداد را ثبت و به گروه های مختلف تخصیص می دهد
- Bell و همکاران نیز از روش جدول اعداد تصادفی جهت تولید توالی تصادفی بهره گرفتند

د : برد زدن کارت ها یا نامه ها envelops Cards or shuffling

- در این روش تعدادی کارت و یا نامه به انتخاب پژوهشگر به عنوان گروه اول و همان تعداد کارت برای گروه های بعدی در نظر گرفته می شود؛ سپس با ادغام کردن کارتها با هم یک کارت خارج شده و تخصیص آن ثبت می شود و آن کارت پس از خارج شدن مجدداً به جمع سایر کارت ها برگردانده می شود. سپس کارت ها مجدداً با هم ادغام شده و یک کارت دیگر خارج می شود. این روند تا رسیدن به یک توالی تصادفی مطابق با حجم نمونه ادامه می یابد.
- از مزایای این روش، کاربردی بودن آن برای مطالعات چند گروهی است.
- ضمناً تعداد کارت ها و یا نامه ها الزاماً برابر با تعداد نمونه کل نمی باشد.
- Olson و همکاران از چنین روشی برای اعمال تصادفی سازی خود بهره گرفته اند

نمونه گیری تصادفی طبقه ای stratified randomization sampling

- ❖ این روش معادل سهمیه است
- ❖ زمانی معرف بودنش خیلی بیشتر است که جمعیت ناهمگون باشد
- ❖ در این روش اعضای داخل طبقه مشابه است اما طبقات متفاوت می باشند.
- ❖ جمعیت در زیرگروه های متجانس تقسیم می شوند و از هر زیر گروه نمونه تصادفی انتخاب می شود
- ❖ به این روش لایه بندی هم گفته می شود
- ❖ خطای نمونه گیری در این روش کاهش و قدرت مطالعه افزایش خواهد یافت

نمونه گیری خوشه ای

Cluster sampling

- این روش وقتی که جمعیت پراکنده باشد مناسب است
 - در این روش یک سری نمونه گیری متوالی انجام می شود
 - نخستین واحد نمونه گیری در این روش دسته ها یا خوشه های بزرگ هستند
 - این روش وسیله ای برای به دست آوردن نمونه بزرگتر با هزینه کمتر است
- مثال: محقق قصد نمونه گیری از دانشجویان پرستاری کشور را دارد برای همین چند استان و از هر استان چند دانشگاه را به تصادف انتخاب می کند

نمونه گیری سیستماتیک (منظم) (Systematic sampling)

- قبل از انتخاب اولین مورد، پژوهشگر تعداد حجم نمونه را مشخص و سپس میزان فاصله بین انتخاب نمونه ها را تعیین می کند.
- فاصله نمونه ها بر اساس تعداد نمونه مورد نظر است
- امکان خطا در این نمونه گیری وجود دارد.

مراحل اصلی کارآزمایی های بالینی

- تخصیص تصادفی درمان / دارونما یا درمانها به گروهها

تخصیص تصادفی نوع درمان یا random allocation قلب مطالعه کارآزمایی بالینی است

هدف از تخصیص تصادفی این است که محقق نتواند درمان بیماری را پیش بینی نماید.

روش تصادفی یک در میان نامناسبترین روش تخصیص تصادفی است.

یکی از بهترین روشها، Block balanced randomization است.

Block Balanced Randomization Method

- مشخص نمودن حجم هر بلوک (مثال: بلوک چهارتایی)
- تهیه لیست بلوکها و اختصاص عدد به آنها

AABB(1), ABAB(2), ABBA(3), BBAA(4), BABA(5),
BAAB(6),

- انتخاب اعداد تصادفی بین ۱ تا ۶

۱ ۴ ۲ ۵ ... ○

- مشخص نمودن لیست تخصیص درمان treatment assignment

A-A-B-B-B-B-A-A-A-B-A-B-B-A-B-A

مراحل اصلی کارآزمایی های بالینی

- تصمیم گیری در مورد کورسازی

A prospective, blinded, randomized, controlled clinical trial of topical negative pressure use in skin grafting

کورسازی می تواند یک سویه، دوسویه یا سه سویه باشد
بعضی مواقع ممکن است نتوانیم در گروه بیماران کورسازی انجام
دهیم اما در مجریان و آنالیزکنندگان بتوانیم.

- **تصمیم گیری در مورد کورسازی**

- **یک سوکور: single blind** افراد مورد مطالعه نمی دانند که در چه گروهی (مداخله-شاهد) قرار دارند

- To overcome this concern, **participants were** recruited to a “patient–oncologist communication” study and **were blinded** to randomized assignment for the duration of the study.

- **دو سوکور: Double blind** افراد مورد مطالعه و مشاهده گران (پژوهشگران) نمی دانند چه کسی در چه گروهی قرار دارد

- **The patients and all study personnel** were blinded to treatment assignment and lipid measurements

- **سه سوکور: Triple Blind** افراد مورد مطالعه، مشاهده گرها و تحلیل گران هیچ کدام اطلاعی از افراد واقع شده در گروه های مورد مطالعه و شاهد را ندارند

- The **patients, cardiologists, and scientists** in charge of determinations were blind to the treatments along the trial

مراحل اصلی کارآزمایی های بالینی

• پیگیری بیماران

Of the 588 patients identified as potentially eligible, 46 were excluded at the request of their physician, 148 patients declined participation, and 114 were not enrolled for some other reason (eg, they left the clinic before they could be approached)

پیگیری بیماران باید با پروتکل یکسان و استاندارد در دو گروه مداخله صورت گیرد.

باید به **loss to follow-up** توجه نمود.

تفاوت در میزان **loss** در دو گروه نتایج را مخدوش خواهد کرد.

خروج از مطالعه و ریزش نمونه ها از مواردی که باید در مطالعات کارآزمایی بالین گزارش شود

البته گزارش تعداد نمونه ها به تنهایی کافی نمی باشد و لزوم گزارش اطلاعات دموگرافیک، علل خروج و انجام آنالیز آماری **intention to treat** در افرادی که مطالعه را ترک کرده اند با افرادی که همچنان در مطالعه حضور دارند جهت اطمینان از عدم وجود تفاوت معنادار در این دو گروه ضروری می باشد.

اگر دلیل خروج افراد از مطالعه به نوع مداخله مربوط باشد می تواند نتایج مطالعه را مخدوش نماید

مراحل اصلی کارآزمایی های بالینی

- ارزیابی پاسخ درمانی و جمع آوری داده ها
- The needle insertion-related pain **was measured** using **VAS** pain intensity in **both groups** after each intervention for a total
- of three times.

ارزیابی پاسخ درمانی در بیماران باید با پروتکل یکسان و استاندارد در دو گروه مداخله و مقایسه صورت گیرد.
ابزار ارزیابی پاسخ درمانی (بالینی، پاراکلینیک و ...) باید یکسان باشد.

تجزیه و تحلیل آماری

- حجم نمونه

- حداقل تعداد نمونه لازم برای ارزیابی پیامد اصلی (وسایر پیامدهایی که مقایسه آنها از اهداف مطالعه است) مورد مطالعه تعیین می گردد.
- بایستی برای گروه های متعدد محاسبه شود.
- معمولاً به مشاوره با متخصص آمار یا اپیدمیولوژی احتیاج دارد.

- تجزیه و تحلیل

- اندازه اصلی نشان دهنده رابطه مداخله و پیامد

• خطر نسبی Relative Risk

- کارایی efficacy

کارآزمایی بالینی مستمر

در این پژوهش نمونه های پژوهش در ابتدای مطالعه مشخص نمی شود

نمونه گیری تا رسیدن نمونه ها به حد کفایت ادامه می یابد

مثال: آگاه مهوش ، صادقی حسین ، ولائی ناصر ، رودنشین فاطمه .
بررسی اثر موسیقی دلخواه بر میزان درد بعد از عمل. نشریه پژوهنده.
۱۳۸۳؛ ۹ (۱): ۹-۱۵

کارآزمایی بالینی پیشگیری

با هدف پیشگیری اولیه انجام می شود
هدف آن از بین بردن یا جلوگیری از بیماری
روی جمعیت زیادی به کار برده می شود
زمان بر تر ، مشکل تر و گران تر از بقیه روش ها است

Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, Blair S, Bonds DE, Church TS, et al. Effect of structured physical activity on **prevention** of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. Jama. 2014;311(23):2387-96.

کارآزمایی میدانی

- نوعی کارآزمایی پیشگیری به حساب می آید
- نمونه ها اغلب غیر بیمارند یا در بیمارستان و مطب یا در سطح جامعه مورد بررسی قرار می گیرند
- این نوعی کارآزمایی بالینی می تواند برای واکسن ها و داروها و برنامه های پیشگیری و جز آن که به جای اجرا در آزمایشگاه یا سازمان های ارائه دهنده خدمات سلامت، در سطح اجتماع صورت می گیرد

کارآزمایی بالینی اجتماعی

- نوعی کارآزمایی پیشگیری به حساب می آید
- به جای مطالعه رویی تک تک افراد، مطالعه بر روی گروه هایی از اجتماع صورت می گیرد

کارآزمایی عامل خطر

- نوعی کارآزمایی پیشگیری است
- پژوهشگر برخی از ریسک فاکتورهای موثر در بروز بیماری را طی مداخله حذف می کند



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	_____
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	_____
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	_____
	2b	Specific objectives or hypotheses	_____
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	_____
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	_____
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	_____
	4b	Settings and locations where the data were collected	_____
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	_____
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	_____
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	_____
Sample size	7a	How sample size was determined	_____
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	_____
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	_____
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	_____
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	_____
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	_____
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	_____

		assessing outcomes) and how	_____
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	_____
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	_____
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	_____
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	_____
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	_____
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	_____
	14b	Why the trial ended or was stopped	_____
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	_____
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	_____
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	_____
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	_____
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	_____
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	_____
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	_____
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	_____
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	_____
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	_____
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	_____
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	_____

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

راهنمای اخلاقی اختصاصی کارآزمایی های بالینی

• توضیحات مرتبط با اخذ رضایت، فرم رضایت نامه و سایر مستندات ارائه شده به شرکت کنندگان باید حاوی اجزاء زیر باشند:

✓ این کارآزمایی به منظور یک پژوهش انجام می گردد.

✓ هدف کارآزمایی

✓ درمان (یا مداخله) در کارآزمایی و احتمال تخصیص تصادفی به هر درمان یا مداخله

✓ روش های پی گیری شامل روش های تهاجمی و غیرتهاجمی

✓ مسئولیت شرکت کنندگان

✓ جنبه هایی از کارآزمایی که ماهیت پژوهشی دارد.

راهنمای اخلاقی اختصاصی کارآزمایی های بالینی

- ✓ مخاطرات قابل پیش بینی کارآزمایی برای شرکت کنندگان.
- ✓ تبیین منافع مورد انتظار برای شرکت کنندگان، چنانچه در یک کارآزمایی هیچگونه منافی پیش بینی نمی شود باید شرکت کننده از آن آگاه باشد.
- ✓ روشهای درمانی جایگزین که ممکن است در دسترس شرکت کننده باشد به همراه منافع و خطرات بالقوه آنها
- ✓ غرامت و درمان صدماتی که در جریان کارآزمایی ممکن است برای فرد ایجاد شود.
- ✓ در صورتیکه وجهی در قبال مشارکت شرکت کنندگان در مطالعه پرداخت می شود. میزان و نحوه پرداخت آن ذکر شود.

راهنمای اخلاقی اختصاصی کارآزمایی های بالینی

- مواردی که استثنائاً اخذ رضایت می‌تواند از نماینده قانونی شرکت کننده انجام شود به شرح ذیل است:
- خطرات پیش‌بینی شده در افراد پایین باشد.
- پیامدهای منفی روی سلامت افراد پایین یا حداقل باشد.
- انجام کارآزمایی منع قانونی نداشته باشد.
- کمیته اخلاق اخذ رضایت از نمایندگان قانونی شرکت کنندگان را کافی بداند و این موضوع در تاییدیه مکتوب آنها موجود باشد

راهنمای اخلاقی اختصاصی کارآزمایی های بالینی

دارونما :

- فواید، خطرات، عوارض، و کارآیی روش جدید باید در مقابل بهترین روش های پیش گیرانه، تشخیصی، یا درمانی موجود مورد مقایسه قرار گیرد.
- استفاده از دارونما در کارآزمایی های بالینی وقتی که درمان یا مداخلات استاندارد وجود داشته باشد، به طور معمول غیرقابل قبول است.

راهنمای اخلاقی اختصاصی کارآزمایی های بالینی

مواردیکه استفاده از دارونما در حضور درمان استاندارد مجاز می باشد. عبارتند از:

- شواهدی از اثربخشی بیشتر درمان استاندارد نسبت به دارونما وجود نداشته باشد.

- عدم وجود درمان استاندارد بخاطر محدودیتهای هزینه یا عدم تأمین پایدار آن در دسترس نباشد. البته منظور از محدودیتهای پرداخت هزینه از دیدگاه نظام سلامت می باشد. بنابراین این مورد شامل حالتی که تأمین درمان استاندارد اثر بخش برای افراد غنی یک جامعه ممکن و برای افراد کم درآمد غیرممکن باشد، نمی گردد.

- چنانچه جامعه بیماران مورد مطالعه نسبت به درمان استاندارد مقاوم بوده و درمان استاندارد جایگزین برای آنان وجود نداشته باشد.

راهنمای اخلاقی اختصاصی کارآزمایی های بالینی

- وقتی که هدف کارآزمایی بررسی تأثیر توأم یک درمان به همراه درمان استاندارد باشد و به هر دلیلی کلیه افراد مورد مطالعه، درمان استاندارد را دریافت نموده باشند.
- وقتی که بیماران درمان استاندارد را تحمل نمی نمایند و اگر بیماران روی درمان استاندارد نگه داشته شوند، عوارض مرتبط با درمان و زیانهای غیرقابل برگشت با هر شدتی برای آنها ایجاد شود.
- زمانی که یک روش پیش گیری، تشخیص، یا درمان برای یک وضعیت خفیف مورد بررسی قرار می گیرد و بیمارانی که دارونما دریافت می کنند تحت خطر اضافی شدید یا غیرقابل برگشتی قرار نمی گیرند .

راهنمای اخلاقی اختصاصی کارآزمایی های بالینی

- استفاده از جراحی دروغین بعنوان دارونما عموماً پذیرفته نیست مگر در مواردیکه کلیه شروط زیر صادق باشد:
- ✓ پیامد مورد سنجش سوژکتیو باشد. (از قبیل درد، کیفیت زندگی و
- ✓ جراحی استاندارد قابل قیاس وجود نداشته باشد و تنها راه سنجش دقیق اثر بخشی مداخله، استفاده از کنترل جراحی دروغین باشد.
- ✓ خطر جراحی دروغین به حد قابل قبولی پایین باشد.
- ✓ بیماران با آزادی کامل و با آگاهی از اینکه ممکن است مورد جراحی دروغینی قرار بگیرند که هیچ نفع درمانی برای آنها ندارد رضایت کتبی داده باشد.
- ✓ کمیته اخلاق انجام جراحی دروغین را در مورد مداخله مورد نظر با رعایت دستورالعمل ارائه شده مجاز تشخیص بدهد .

شرایط اخلاقی مطالعه روی داوطلبین سالم

رضایتنامه آگاهانه

اجتناب از ایجاد انگیزه مالی غیرمتعارف
حصول اطمینان از سالم بودن داوطلب
افراد مسن

قابل قبول بودن خطر

اجتناب از آزمایشات طاقت فرسا

اطلاع رسانی عام و عدم مراجعه شخصی
زندانیان

دانشجویان و کارکنان

فاصله زمانی بین مطالعات (داوطلب حرفه ای)
بیمه و غرامت مناسب

کارآزمایی بالینی در افراد با دانش و آگاهی محدود

شامل افراد:

با اختلالات یادگیری

با مشکلات جدی روانی

زوال عقل

باید مطالعه در این افراد محدود به مواردی شود که این افراد بیشترین فایده را از بهبود شیوه درمانی میبرند.

قبلاً حداقل خطر در مطالعات ثابت شده باشد.

رضایت نامه از فرد.

پرهیز از استثمار این افراد.

- 1- Jebreili M, Seyedrasooli E, Ghojazadeh M, Salimi S. The Effects Of Oral Sucrose On Pain Due To Nasogastric Tube Insertion In Premature Infants: A Crossover Clinical Trial. 2014. 2014;3(3):136-41.
- 2- Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, Blair S, Bonds DE, Church TS, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *Jama*. 2014;311(23):2387-96.
- 3- Collins LM, Dziak JJ, Kugler KC, Trail JB. Factorial experiments: efficient tools for evaluation of intervention components. *American journal of preventive medicine*. 2014;47(4):498-504.
- 4- Hernandez AF, Greiner MA, Fonarow GC, Hammill BG, Heidenreich PA, Yancy CW, et al. Relationship between early physician follow-up and 30-day readmission among Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure. *Jama*. 2010;303(17):1716-22.
- 5- Bagheri-Nesami M, Espahbodi F, Nikkhah A, Shorofi SA, Charati JY. The effects of lavender aromatherapy on pain following needle insertion into a fistula in hemodialysis patients. *Complementary therapies in clinical practice*. 2014;20(1):1-4.
- 6- Bagheri-Nesami M, Shorofi SA, Nikkhah A, Espahbodi F, Koolae F-SG. The effects of aromatherapy with lavender essential oil on fatigue levels in haemodialysis patients: A randomized clinical trial. *Complementary therapies in clinical practice*. 2016;22:33-

۷- مازنر ، جودیت س . بان ، آنیتاک . " اصول اپیدمیولوژی " . ترجمه دکتر حسین ملک افضلی ، دکتر کیومرث ناصری ، مرکز نشر دانشگاهی ، چاپ هشتم ۱۳۸۵

۸- حمید حجتی. کتاب کلیدی روش تحقیق در پرستاری. انتشارات حکیم هیدجی. چاپ اول: ۱۳۹۱

9- Moisidis E, Heath T, Boorer C, Ho K, Deva AK. A prospective, blinded, randomized, controlled clinical trial of topical negative pressure use in skin grafting. Plastic and reconstructive surgery. 2004;114(4):917-22.

10- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. Jama. 2004;291(9):1071-80.

11- Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, García-Almagro FJ, Avilés-Plaza F, Parra S, et al. Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and ApoB in patients undergoing primary prevention of cardiovascular disease: a triple-blind, 6-month follow-up, placebo-controlled, randomized trial. Molecular nutrition & food research. 2012;56(5):810-21.

12- Hernandez AF, Greiner MA, Fonarow GC, Hammill BG, Heidenreich PA, Yancy CW, et al. Relationship

13- Mohammady M, Janani L. Randomization in randomized clinical trials: From theory to practice. Journal of hayat. 2016;22(2):102-14.(persian)